FACULTE DE MEDECINE PARIS - LARIBOISIERE SAINT LOUIS

PARIS VII
Année 1973

N° 184

T H E S E

pour

DOCTORAT EN MEDECINE

(diplome d'état)

par

DUMOUCHEL Patrice né le 26 Juillet 1948 à MONTREUIL Sous BOIS

Présentée et soutenue publiquement le 18 Décembre 1973

-=-=-

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES LEUCEMIES AIGUES A PROMYELOCYTES

RESULTATS DU TRAITEMENT PAR LA RUBIDOMYCINE
PROBLEMES POSES PAR LA SURVENUE D'UNE ANURIE

Président : Monsieur Jean BERNARD, Professeur

FACULTE DE MEDECINE PARIS - LARIBOISIERE SAINT LOUIS

PARIS VII
Année 1973

N°

T H E S E

pour

DOCTORAT EN MEDECINE

(diplome d'Etat)
par

DUMOUCHEL Patrice né le 26 Juillet 1948 à MONTREUIL SOUS BOIS

Présentée et soutenue publiquement le 18 Décembre 1973

-:-

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES LEUCEMIES AIGUES A PROMYELOCYTES

RESULTATS DU TRAITEMENT PAR LA RUBIDOMYCINE
PROBLES POSES PAR LA SURVENUE D'UNE ANURIE

Président : Monsieur Jean BERNARD, Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

FACULTE DE MEDECINE PARIS - LARIBOISIERE SAINT LOUIS

CORPS PROFESSORAL

Année 1972-1973

DOYENS HONORAIRES : Professeur J. BERNARD - Professeur J.J. BERNIER

PROFESSEURS HONORAIRES : M. AUBRY, C. LAUNAY, R. WORMS

Doyen : Professeur Et. FOURNIER

- PROFESSEURS -

DERMATOLOGIE

G. DEGOS	Professeur de Clinique des Maladies cutanées et syphilitiques.
F. DUPERRAT	Professeur de Dermatologie
J. CIVATTE	Professeur Agrégé
A. PUISSANT	Professeur Agrégé
S. BELAICH	Professeur Agrégé

RHUMATOLOGIE

S. DE SEZE	Professeur de Clinique Rhumatologique
A. RYCKEWAERT	Professeur Agrégé
M. KAHN	Professeur Agrégé
A. DRYLL	Professeur Agrégé

GASTRO-ENTEROLOGIE

J.J. BERNIER	Professeur de Clinique gastro-Entérologique
J.P. FERRIER	Professeur Agrégé
J.C. RAMBAUD	Professeur Agrégé

ENDOC RINOLOGIE

J. CANIVET	Professeur
G. GATHELINEAU	Professeur Agrégé

MEDECINE

D. KUNTZ	Professeur Agrégé
J. ROUFFY	Professeur Agrégé

CHIRURGIE

J. PERROTIN Professeur de Pathologie chirurgicale
P. HAUTEFEUILLE Professeur Agrégé

Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie plastique

P. BANZET Professeur Agrégé
J. WITWOET Professeur Agrégé

NEURO-CHIRURGIE

L. PEPIN Professeur sans chaire

HEMATOLOGIE

J. BERNARD Professeur de clinique des maladies du sang
J. DAUSSET Professeur d'Immunologie-Hématologie
M. BOIRON Professeur
M. SELIGMANN Professeur
Y.NAJEAN Professeur sans chaire
J. CAEN Professeur Agrégé
J. COLOMBANI Professeur Agrégé
C. JACQUILLAT Professeur Agrégé
G. SCHAISON Professeur Agrégé

CARDIOLOGIE

Y. BOUVRAIN Professeur de Clinique Cardiologique
J.J. WELTI Professeur sans chaire
H.SLAMA CHALOUM
Professeur Agrégé
R. GOURGON Professeur Agrégé
G. MOTTE Professeur Agrégé

THERAPEUTIQUE

M. LAMOTTE Professeur de Clinique Thérapeutique
J.M.SEGRESTAA Professeur Agrégé

TOXICOLOGIE

M.GAULTIER Professeur de Clinique Toxicologique
P. GERVAIS Professeur Agrégé

MEDECINE LEGALE

E. FOURNIER	Professeur de Médecine Légale et Toxicologique
M.L.EFTHYMIOU	Professeur Agrégé

PATHOLOGIE EXPERIMENTALE

F.P. MERKLEN	Professeur de Pathologie expérimentale
F. COTTENOT	Professeur sans chaire

PARASITOLOGIE

M. LARIVIERE	Professeur

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

J. ROUJEAU	Professeur
N. CHELLOUL	Professeur Agrégé

PSYCHIATRIE ADULTE

A. GORCEIX	Professeur Agrégé

PSYCHIATRIE INFANTILE

M. DUGAS	Professeur Agrégé

PEDIATRIE

H. LESTRADET	Professeur sans chaire
B. LABRUNE	Professeur agrégé

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE

P. MORIN	Professeur
P. ENGELMANN	Professeur Agrégé

UROLOGIE

C. CHATELAIN	Professeur Agrégé

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

P. PIALOUX	Professeur de Clinique d'Oto-Rhyno-Laryngologique
G. FREISS	Professeur Agrégé

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544710_0023

PNEUMO-PHTISIOLOGIE

L. ISRAEL — Professeur Agrégé

OPHTALMOLOGIE

M. FONTAINE — Professeur Agrégé

HISTOLOGIE

J. LAVEDAN — Professeur sans chaire
M. MAILLET — Professeur Agrégé
C. BOUTON — Chargé de Cours

BACTERIOLOGIE

Y. PEROL — Professeur Agrégé

ANESTHESIOLOGIE

J.F. MONTAGNE — Professeur Agrégé
E. ECHTER — Professeur Agrégé

RADIOLOGIE

M. LAVAL-JEANTET — Professeur Agrégé
M.C.PLAINFOSSE — Professeur Agrégé
R.DJINDJIAN — Professeur Associé

PHARMACOLOGIE

P. LE — P. LECHAT — Professeur

BIOPHYSIQUE

A. DJOURNO — Professeur de Physique Médicale
M. BURGEAT — Professeur agrégé
M.DUVELLEROY — Professeur agrégé

PHYSIOLOGIE

A. TEILLAC — Professeur sans chaire
J.P. MARTINEAUD — Professeur sans chaire
H. MAMO — Professeur Agrégé

BIOCHIMIE

R. BOURRILLON	Professeur
P. TIOLLAIS	Professeur Agrégé
Y. GOUSSAULT	Chargé de Cours

ANATOMIE

J.P. LASSAU	Professeur Agrégé

PSYCHOLOGIE

L. MOOR	Chargé de cours

MEDECINS, CHIRURGIENS ET SPECIALISTES DES HOPITAUX

M.M. BARCAT Jean - BENNET Jean - CALVET Jean - CHARLEUX Henri - COUINARD Claude - DESPREZ-CURELY Jean Paul - DUBOST Claude FRIEZ Pierre.- DE GRACIANSKY Pierre - GRENET Pierre - HELIE Jules - HERRAULT André - LABAYLE Jean André - LANCE Marcel - LAROCHE Jean François - MARIE René - MAY Jean Pierre - PESTEL Maurice - RICHARD Claude - SARAUX Henri - VIGNAUD DUPUY de ST FLORENT Georges.

DIRECTEURS D'ENSEIGNEMENT CLINIQUE

M.M. ACCARD Jean Loup- ALBERTINI Frédéric - BARDIAUX Maurice - BENAD - BERTRAND Y - BITOUN Georges - CALLEROT Louis - Mme CHAIGNEAU Hélène -

M.M. CHALANSET René - CHAOUAT Yves - DELANOE Yves - DELTEIL Pierre DESFOSSES Louis - DURAND Claude - ELBAZ Pierre - ELIACHAR Edouard - FERREZ Bernard - GANEM Jean - Mme GIACOMINI Thérèse - M GOUDAL Henri - GRUPPER Charles - HUGUET Jean Claude - KALMANSON Daniel - LEFEVRE Lucien - LOGEAY René - LIBESKING Marcel - MARTIN - DUPRAY Daniel - MARTINETTI J.

Mme MAY véra - M.M. MAZZA Roger - MIKOL François - NEHLIL Jacques
M.M. PARIENTE Philippe - PARIENTE Maurice - PASQUIER Pierre - PIRET Jean Marie - PLANE Jean Louis - POUJOL Jean - RACINE Yves - RENE Louis - Mme RENIE Odile -
M.M. ROUCHON Claude - SCHWEICH Michel - SIGAL Simon - SUCHESTOW-SUCHET Adolphe - TINTHOIN Jean François - VANTELON Jacques - DE VERBIZIER J. - VERGNON L. - VERMEULEN Roger - VEYRAT Jean Gérard - Mme VIGNAUD Jacqueline
M. VIGUIE Roger - Mme XIMENES Geneviève

A ma Femme

A mon Fils

A ma Famille

A ma Belle-Famille

A mes Amis

A Monsieur le Professeur Jean BERNARD

qui nous a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse
le témoignage de notre gratitude
et de notre profonde admiration

A Monsieur le Professeur Agrégé C. JACQUILLAT

A Madame le Docteur M. WEIL

qui nous a suggéré notre sujet

En remerciement de leur contribution

à l'élaboration de cette thèse.

A nos Maitres de la Faculté et des Hôpitaux

A nos Maitres d'Externat

- Monsieur le Professeur J. PERROTIN
- Monsieur le Professeur M. LAMOTTE
- Monsieur le Professeur J. BERNARD
- Monsieur le Docteur H. GOUDAL
- Monsieur le Docteur E. ELIACHAR

qu'ils trouvent ici l'expression de notre gratitude pour leur enseignement de chaque jour.

A Monsieur le Professeur Agrégé J. SEGRESTAA

En remerciement pour tout ce qu'il nous a appris au cours des gardes de réanimation passées en sa compagnie.

A Monsieur le Docteur H. GOUDAL

Notre gratitude pour la confiance qu'il nous a accordée en nous donnant des fonctions d'interne dans son service.

S O M M A I R E

- INTRODUCTION
- HISTORIQUE
- ETUDE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE
- THERAPEUTIQUE - EVOLUTION - PRONOSTIC
  - Résultats du traitement par la Rubidomycine
- PROBLEMES POSES PAR LA SURVENUE D'UNE ANURIE
- CONCLUSION
- BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

Tardivement isolée au sein des leucémies aigues, la leucémie aigue à promyélocytes est très nettement caractérisée sur le plan clinique comme sur le plan biologique :

- Hyperplasie maligne portant sur des blastes d'aspect promyélocytaire
- Absence de syndrome tymoral
- Fréquence et sévérité du tydrome hémorragique en rapport avec une fibrinopénie.

C'est ce dernier caractère qui a surtout suscité l'intérêt des hématologistes. Plusieurs mécanismes physiopathologiques ont été avancés pour expliquer cette fibrinopénie (fibrinolyse, coagulation intravasculaire ou intrication des deux mécanismes) sans que l'on puisse aboutir à une conclusion absolue. Il en résulte encore bien des incertitudes quant aux indications thérapeutiques.

La leucémie aigue à promyélocytes a longtemps,et à juste titre, été considérée comme la plus grave des leucémies du fait de son évolution fulminante et de la difficulté d'obtenir une rémission complète.

A partir de 1967, l'emploi de la Rubidomycine qui permet d'obtenir environ 50 % de rémissions complètes, dont on souligne la bonne qualité pour une leucémie granuleuse, a complètement bouleversé le pronostic.

L'intérêt pour cette leucémie singulière s'en trouve renouvelé d'autant qu'avec ce traitement efficace semblent surgir de nouveaux problèmes et notamment une nouvelle façon d'aborder les dérèglements de l'hémostase.

-:-:-:-

HISTORIQUE

La leucémie aigue à promyélocytes n'a été que tardivement distinguée en tant qu'entité particulière au sein des leucémies aigues.

Quelques documents de 1954-1955, décrivant des cas d'hypofibrinogénémie et de fibrinolyse au cours des leucémies aigues, semblent concerner des leucémies aigues à promyélocytes, mais ne notent pas de relation entre l'aspect cytologique et les manifestations cliniques (1, 2, 3).

En fait, les premières observations isolées datent de 1957 (4, 5) et le premier travail d'ensemble portant sur vingt cas est publié en 1959 (6). Il précise, pour la première fois avec netteté, les caractères de cette leucémie particulière :

> "... variété de leucémie aigue singulière par ses caractères cy-
> "tologiques et ses signes cliniques : a) - l'hyperplasie maligne
> "porte sur le promyélocyte ; b) - la symptomatologie clinique est
> "dominée par l'absence d'hypertrophie des organes lymphopoiéti-
> "ques, la fréquence et la gravité des accidents hémorragiques,
> "par la rapidité habituelle de l'évolution et la difficulté d'obte-
> "nir une rémission."

On peut s'étonner d'une aussi longue obscurité entourant une leucémie si particulière. Elle peut, pour une part, s'expliquer (13) par les incertitudes qui entourèrent le promyélocyte lui-même, cellule dont l'existence a été longtemps niée par d'importantes écoles hématologiques.

Quoiqu'il en soit, la leucémie aigue à promyélocytes est individualisée sans discussion depuis 1959.

Si tous les auteurs s'accordent pour isoler la leucémie aigue à promyélocytes, la discussion demeure quant aux mécanismes du syndrome hémorragique et plus particulièrement de l'hypofibrinémie notée dès les premières observations (2, 3, 4, 5).

Une revue de la bibliographie montre que presque tous les travaux publiés depuis 1959 sont consacrés à ce problème et à ses conséquences thérapeutiques.

C'est tout d'abord un mécanisme de fibrinolyse qui fut mis en avant avec, comme conséquence, l'emploi d'inhibiteurs de la fibrinolyse (1, 2, 5). Un certain nombre d'observations où ne pouvait être mis en évidence une activité fibrinolytique et où les inhibiteurs de la fibrinolyse étaient inéfficaces, firent douter rapidement de ce processus (7).

Le second mécanisme invoqué fut la coagulation intravasculaire disséminée avec, comme conséquence, l'emploi de l'héparine (18). Plusieurs observations ont été publiées où ce mécanisme était en cause et où l'héparine s'est révélée efficace (25, 29, 33, 40, 42, 46, 53). Mais là encore, un certain nombre d'observations où aucun stigmate de coagulation intravasculaire n'existait et où l'héparine aggravait les hémorragies ont prouvé que, pas plus que la fibrinolyse, la coagulation intravasculaire n'expliquait tous les cas.

La tendance actuelle admet l'intrication des deux mécanismes : fibrino-

lyse et coagulation intravasculaire (32) ce qui explique la difficulté qui existe à poser les indications de l'héparinothérapie (49).

En fait, la révolution thérapeutique est venue d'ailleurs avec l'emploi dès 1967 de la RUBIDOMYCINE, antileucémique qui a bouleversé le pronostic de la leucémie aigue à promyélocytes.

Dans cette leucémie aigue, autrefois mortelle à très brève échéance dans la plupart des cas, ce médicament permet d'obtenir aujourd'hui un nombre notable de rémissions complètes dont les travaux récents soulignent la durée et la qualité pour une leucémie granuleuse (47, 55,57).

-:-:-:-:-

ETUDE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

Notre but, dans cette première partie, est de reprendre les éléments cliniques et biologiques qui caractérisent la leucémie aigue à promyélocytes à la lumière, d'une part, de la littérature, d'autre part, d'une série d'observations que nous avons personnellement étudiées.

Nous avons recensé dans le Service de Monsieur le Professeur J. BERNARD, entre Janvier 1966 et Août 1973, quarante cinq cas de leucémies aigues à promyélocytes. Six dossiers n'ont pu être étudiés pour des raisons diverses (dossiers incomplets, références imprécises, etc...). Ce sont donc les résultats de l'analyse d'une série de trente neuf observations que nous présentons.

-:-:-:-

(1) - MORBIDITE

a) - FREQUENCE

Il s'agit d'une leucémie relativement rare. Sa fréquence pratiquement constante est estimée par la plupart des auteurs à environ 5 % de l'ensemble des leucémies aigues.

Nous en avons recensé 45 en huit ans dans le Service de Monsieur le Professeur J. BERNARD, soit une moyenne de 5 cas par an.

b) - SEXE

La maladie touche également les femmes et les hommes.

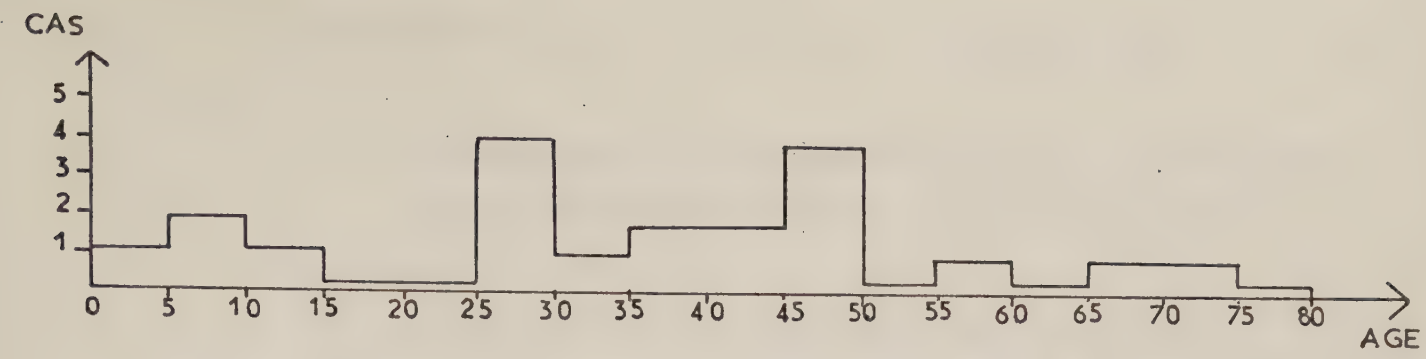
Dans notre série, il y a :

20 HOMMES soit 51 %
10 FEMMES soit 49 %

c) - AGE

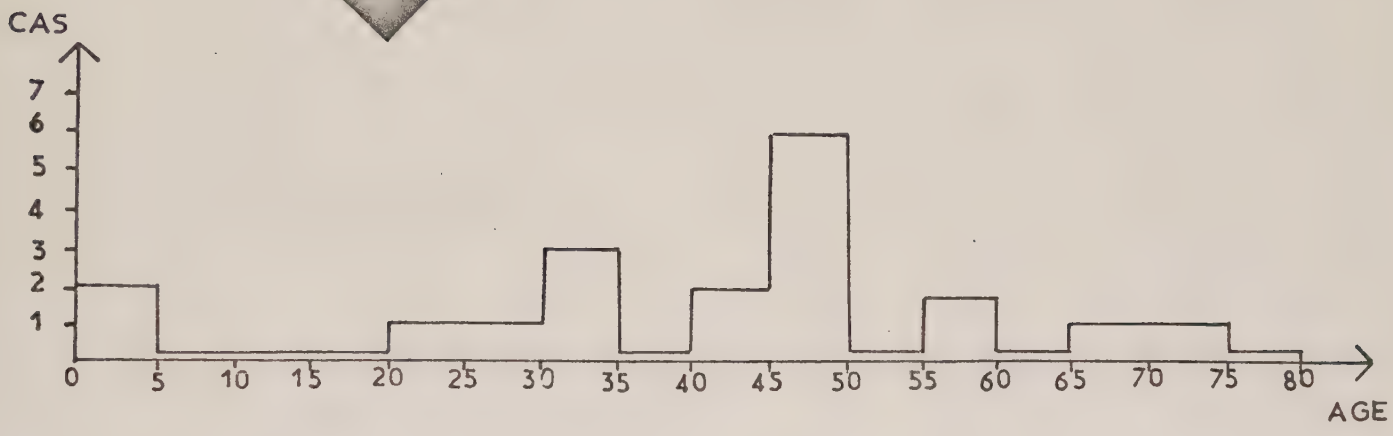
Tous les auteurs soulignent la survenue de cette leucémie à tous les âges de la vie.

Les tableaux suivants donnent la répartition de nos malades par tranches de 5 ans.

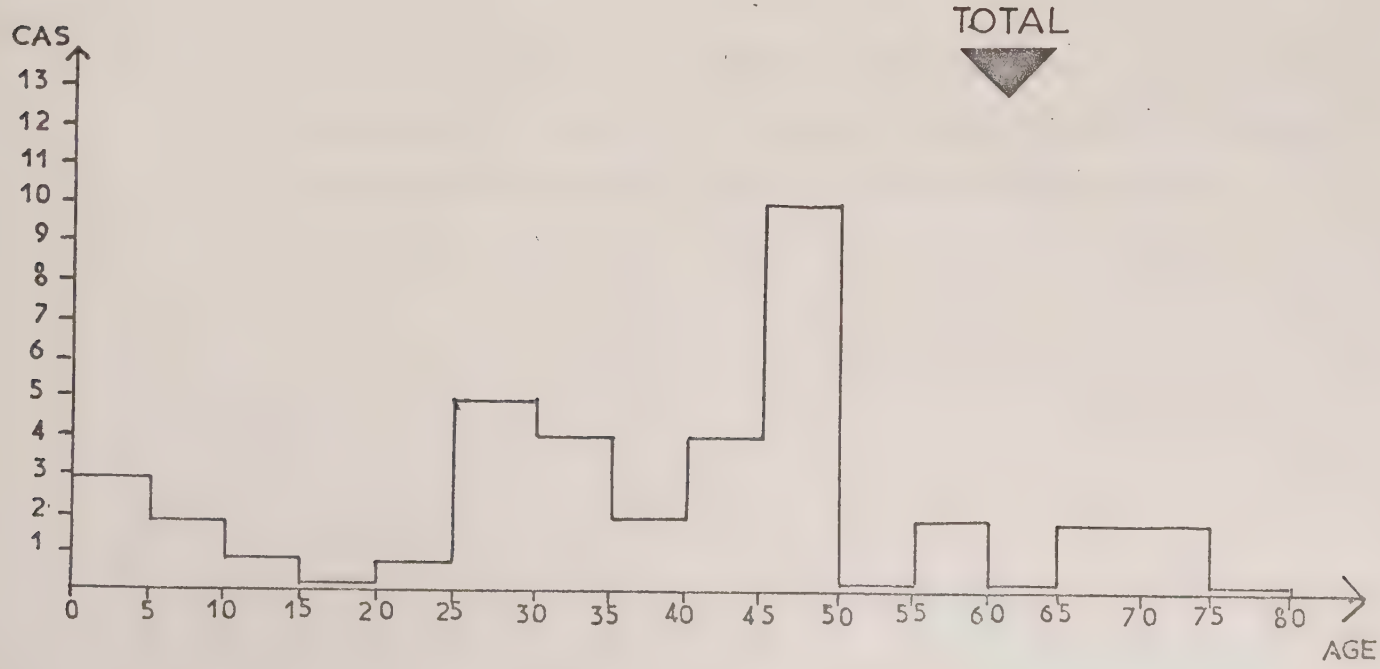


HOMMES

FEMMES



TOTAL



De ces tableaux, on peut tirer les conclusions suivantes :

- Pratiquement toutes les tranches d'âge sont touchées (notre plus jeune malade avait deux ans, le plus âgé 74 ans).

- Il existe une nette prédominance de l'âge adulte :

- 25 cas entre 25 et 50 ans
contre - 7 cas entre 0 et 25 ans
et - 6 cas entre 50 et 80 ans

la tranche d'âge la plus touchée étant celle de 45 à 50 ans.

- Il n'existe pas de différence évidente selon le sexe en ce qui concerne cette répartition.

d) - GEOGRAPHIE

Rien de particulier n'est à signaler dans ce domaine, ni dans la littérature, ni dans notre série.

Au total, il s'agit d'une leucémie relativement peu fréquente touchant également les hommes et les femmes, à tous les âges de la vie avec, si l'on en croit notre série, une prédominance à l'âge adulte.

(2) - FACTEURS ETIOLOGIQUES

Parmi les facteurs connus pour jouer un rôle dans la survenue des leucémies aigues, ont peut noter :

a) - RADIATIONS IONISANTES

Il a été rapporté une observation de leucémie aigue à promyélocytes survenant 17 ans après une artériographie au THOROTRAST (22)

b) - BENZENE

Un de nos malades a été en contact répété avec ce produit dans les deux ans qui ont précédé sa maladie.

c) - FACTEURS GENETIQUES

Pas de trisomie 21 dans notre série, mais plusieurs cas de cancers et de leucémies dans les antécédents familiaux :

- 1er cas	Mme AL....	: Mère = cancer du foie Grand mère parternelle = cancer de l'intestin Grand mère maternelle = cancer du sein Tante = cancer du rectum
- 2ème cas	Mr PA....	: 2 tantes décédées du cancer Père = leucémie lymphoide chronique
- 3ème cas	Mr BO....	: Père : leucémie aigue Tante : naévocarcinome
- 4ème cas	Mme GR...	: 1 fils décédé de leucémie aigue

d) - TRANSFORMATION AIGUE DE LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE

La transformation aigue de leucémie myéloide chronique peut prendre la forme promyélocytaire. (23).

Nous n'en avons pas observé dans notre série.

Du point de vue des facteurs étiologiques, la leucémie à promyélocyte ne se différencie donc pas des autres leucémies aigue.

(3) - MODE DE DEBUT

a) - SIGNES REVELATEURS

Il s'agit le plus souvent de symptômes en rapport avec :

- l'anémie : grande asthénie ; paleur intense

et

- la tendance hemorragique : ecchymoses, hématomes, gingivorragies, épistaxis.

Ces deux groupes de symptômes ont été observés dans la quasi-totalité de nos observations.

Les autres signes sont beaucoup plus inconstants : fièvre, épisode pseudo-grippal, douleurs osseuses...

Nous avons dans notre série une observation de fracture probablement pathologique (pas de vérification histologique).

b) - RAPIDITE

Il est difficile de préciser avec exactitude la date du début apparent de la maladie avec des symptômes, notamment l'asthénie, se constituant de manière progressive.

En mesurant la durée séparant la date (approximativement déterminée d'après les dires du malade) du premier symptôme de celle du diagnostic, nous avons, pour nos 39 observations, noté les résultats suivants :

1 semaine	:	4	soit 27 cas pour moins d'1 mois ou = à 1 mois
2 semaines	:	8	
3 semaines	:	3	
1 mois	:	12	
2 mois	:	4	soit 7 cas pour plus d'1 mois
+ 2 mois	:	3	
indéterminé	:	5	

Donc dans près de 80 % des cas où elle a pu être déterminée, la date du premier symptôme se situe dans le mois précédant le diagnostic ; dans 1/3 des cas, elle se situe dans les 15 jours précédant le diagnostic.

Au total, une évolution relativement rapide à partir du moment où la maladie est devenue cliniquement apparente.

-:-

(4) - SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE

a) - RARETE DU SYNDROME TUMORAL

La très grande rareté du syndrome tumoral a été soulignée dès les premiers travaux et est une des caractéristiques de la maladie (6).

"Des auteurs (36, 41) ont décrit un tableau spécifique de leucémie aigue promyélocytaire chez l'enfant caractérisée par la présence de tumeurs céphaliques de type chloromatique avec exophtalmie (et l'absence de fibrinopénie). Nous n'avons retrouvé nulle part ailleurs dans la littérature mention d'un tel tableau et aucun des enfants de notre série ne présentait de telles tumeurs."

Aucun de nos 39 malades ne présentait de splénomégalie ni d'adénopathies.

Dans un cas, il existait une hépatomégalie (19 cm sur la ligne mamelonnaire) mais sur un terrain éthilique manifeste. Dans un autre cas, le foie débordait le gril costal de 3 travers de doigt sans précision sur un éventuel éthylisme.

Nous n'avons rencontré aucune localisation dermatologique.

Un de nos malades avait peut-être une localisation osseuse (fracture pathologique probable mais pas de vérification histologique). Des signes osseux peuvent d'ailleurs s'observer (essentiellement douleurs) sans qu'il existe d'images radiologiques.

b) - IMPORTANCE DU SYNDROME HEMORRAGIQUE

C'est la deuxième caractéristique de la leucémie aigue à promyélocytes.

L'association à la thrombopénie d'une fibrinopénie souvent massive est responsable de la très grande fréquence et de la gravité du syndrome hémorragique :

- Purpura pétéchial et ecchymotique (grosse ecchymoses spontanées)
- Hématomes, à l'occasion de traumatismes minimes.
- Hémorragies muqueuses : gingivorragies, épistaxis.
- Hémorragies viscérales : hématuries, hémorragies digestives, hémorragies cérébroméningées.

Ces dernières sont la cause majeure des décès précoces et la crainte de leur survenue justifie la mise au traitement d'urgence dès le diagnostic fait.

Sur nos 39 malades, 7 sont décédés dans les tous premiers jours d'hémorragie cérébroméningée ou d'hémorragie digestive massive (2 avant tout traitement, 5 lors des premières injections de Rubidomycine).

c) - CONSTANCE DU SYNDROME ANEMIQUE

Constante, l'anémie entraine une grande asthénie et une paleur intense voire une dyspnée et des signes cardiaques de type ischémique (surtout chez les sujets âgés).

d) - AUTRES SYMPTOMES MOINS CONSTANTS

Comme dans les autres leucémies, on peut observer en rapport avec la neutropénie, de la fièvre, des nécroses, des infections bactériennes diverses.

-:-:-

(5) - DESORDRES HEMATOLOGIQUES

a) - LE SANG

- Globules rouges

L'anémie normochrome, normocytaire, arégénérative est constante et généralement intense, difficile à corriger par les transfusions. Le tableau regroupant les résultats des numérations de nos 39 malades montre pour l'hémoblobine :

Tous les chiffres sont inférieurs à la normale pour le sexe et l'âge et se répartissent de la façon suivante :

+ 10 g	: 10 cas	(dans deux cas, les résultats sont inconnus)
5 à 10 g	: 24 cas	
- de 5 g	: 3 cas	

- Plaquettes

Il existe le plus souvent une thrombopénie importante qui est un des facteurs du syndrome hémorragique.

Pour nos malades :

Tous les chiffres sont inférieurs à la normale et se répartissent ainsi :

+ de 100.000	: 1 cas	(dans deux cas, les résultats sont inconnus)
50.000 à 100.000	: 12 cas	
- de 50.000	: 24 cas	

- Globules blancs

Comme dans les autres leucémies, le nombre de globules blancs peut être augmenté, normal ou diminué (avec toutefois une constante diminution du taux des polynucléaires neutrophiles).

Cependant, l'une des caractéristiques de la leucémie aigue à promyélocytes est la fréquence d'un chiffre de globules blancs bas.
Dans notre série :

Formes leucopéniantes (GB - de 4.000)	: 25 cas
Formes normoleucocytaires (de 4.000 à 10.000 GB)	: 5 cas
Formes hyperleucocytaires (GB + de 10.000)	: 9 cas

La présence de blastes circulant est fréquente : dans nos observations, 29 cas sur 31 (dans 8 observations, cette précision manque) avec un pourcentage extrêmement variable (de 3 à 100 %). Quelques érythroblastes circulants peuvent être observés.
Au total, donc, la numération formule sanguine des leucémies aigues à promyélocytes montre le plus souvent une grande pancytopénie.

b) - LA MOELLE

Comme pour les autres leucémies aigues, elle est indispensable pour établir le diagnostic.

Le plus souvent riche, elle montre une disparition quasi-complète des lignées normales (seules persistent quelques érythroblastes et quelques plasmocytes) et une infiltration massive par des blastes promyélocytaires.

- Description du blaste promyélocytaire (43, 48)

Au faible grossissement, il apparait comme une cellule de grande taille (15 à 20 microns) très granuleuse.
Le fort grossissement permet de préciser ses détails morphologiques :

. Le noyau est souvent mal visible, enfoui sous les granulations. Il est central ou plus souvent excentré, petit, régulier (arrondi ou réniforme) ou le plus souvent irrégulier (encoché ou étranglé en 2 lobes avec quelquefois un aspect pelgéroide en "lunette"). La chromatine est fine, dense, foncée plus ou moins homogène. Les nucléoles sont inconstamment visibles.

. Le cytoplasme a des limites incertaines. Sa basophilie est variable surtout visible à la périphérie.

. Les granulations sont variables en nombre, en aspect et en taille :

- grains fins, poussière rougeâtre
- grains moyens rappelant les granulations azurophiles
- rarement,énormes granulations (2 microns) rouges violacées.

Quoiqu'il en soit, ces granulations sont étonnamment nombreuses.

. Les corps d'Auer peuvent être retrouvés ou non. Lorsqu'ils sont présents, ils sont l'arges et l'on voit, ce qui n'existe dans aucune autre leucémie aigue, des fagots de corps d'Auer.

La cytochimie montre une parenté avec les promyélocytes normaux :

- Activité myélopéroxydasique positive
- Activité positive avec l'acétate de chloronaphtol ASD
- Activité positive (non inhibée par le fluorure de sodium) avec le naphtol AS acétate, ce qui constitue un diagnostic différentiel avec les leucémies aigues myéloblastiques.

A côté de ces blastes existent des hémoblastes peu granuleux plus ou moins dystrophiques. Lorsqu'ils sont nombreux, on peut méconnaitre le diagnostic.

En fait, les caractères très particuliers du blaste promyélocytaire permettent le diugnostic.

Le diagnostic différentiel ne se pose généralement pas avec les leucémies aigues myéloblastiques pour un cytologiste averti (en cas de doute, on peut s'aider de la cytochimie). Il en est de même avec les blocages au stade promyélocyte lors des agranulocytoses toxiques qui sont une autre cause d'erreur diagnostique.

-:-:-

Certains auteurs (50, 56) ont étudié le blaste promyélocitaire en microscopie électronique en insistant notamment sur la structure des granulations et des corps d'Auer et en tentant d'établir une corrélation avec l'importance du syndrome hémorragique et l'évolutivité. C'est ainsi qu'ont été décrites des granulations sphériques et des granulations allongées ("Splinter forms"), ces dernières semblant plus fréquentes dans les formes à hémorragies sévères.

c) - LES TROUBLES DE L'HEMOSTASE ET LEUR TRAITEMENT

Nous avons vu la fréquence et l'importance du syndrome hémorragique responsable essentiel du décès précoce des leucémies aigues à promyélocytes.

Deux éléments dominent comme cause de ce syndrome hémorragique :

- La Thrombopénie
- L'Hypofibrinémie

- LA THROMBOPENIE

Elle est habituelle dans les leucémies aigues, en rapport avec un défaut de production consécutif à l'envahissement médullaire par les cellules leucémiques.

Elle est présente et particulièrement prononcée dans les leucémies aigues à promyélocytes (tous nos malades étaient thrombopéniques, les 2/3 ayant des chiffres inférieurs à 50.000 plaquettes (mm3).) Au facteur central peut s'ajouter un facteur périphérique (coagulation intravasculaire disséminée).

- L'HYPOFIBRINEMIE

Rare dans les autres leucémies aigues, l'hypofibrinémie est au contraire une caractéristique de la leucémie aigue à promyélocytes, soulignée dès les premières observations.

Atteignant des taux très variables, il est rare que ces taux soient normaux dans cette forme de leucémie.

La physiopathologie de ce trouble reste imparfaitement éclaircie. On peut théoriquement proposer trois mécanismes (32).

- Défaut de zynthèse par infiltration leucémique du foie
- Destruction par fibrinolyse
- Consommation par coagulation intravasculaire disséminée

La première théorie ne résiste pas aux faits : si l'infiltration leucosique du foie est assez fréquente, elle n'est ni constante ni massive.

La seconde théorie (fibrinolyse) fut la première envisagée (2, 5, 28), les auteurs retrouvant une activité fibrinolytique augmentée, et spéculant sur la secrétion d'un activateur du plasminogène par les cellules leucémiques, d'où l'emploi d'inhibiteurs de la fibrinolyse et la nécessité d'une chimiothérapie antileucémique rapide. Cette théorie fut vite contestée :

. Constatation de nombreux cas où le temps de lyse des euglobulines est normal et où les inhibiteurs de la fibrinolyse se révèlent inefficaces sur le syndrome hémorragique.

. Fausse lyse du caillot fragilisé par la fibrinopénie (et ne traduisant pas une fibrinolyse) (7, 9) ; d'autres travaux prouvant au contraire que la lyse n'est pas diminuée par un apport en fibrinogène.

Il n'en reste pas moins que dans certains cas existe une activité fibrinolytique indiscutable avec aggravation par l'héparine et amélioration par les antilytiques (30).

La troisième théorie (coagulation intravasculaire disséminée) fut ensuite mise en avant.

De nombreuses observations ont été publiées concernant des cas de coagulation intravasculaire indiscutable du point de vue biologique, histologique parfois, et thérapeutique (25, 29, 33, 40, 42, 46).

Quels sont les mécanismes des coagulations intravasculaires ?

Selon Rodriguez et Erdman, il y en aurait quatre :

- Injection de thromboplastine (venin, liquide amniotique).
- Phénomène de Sanarelli - Schwartzman .
- Embolie graisseuse .
- Syndrome de Kasalbach-Hernit.

La plupart des auteurs invoquent dans la leucémie à promyélocyte le premier mécanisme : libération de substances thromboplastiques par le promyélocyte malin (46).

Cependant, ce mécanisme de coagulation intravasculaire n'est pas retrouvé dans tous les cas, l'héparine peut aggraver les hémorragies. Si bien que la tendance actuelle est à considérer une intrication des deux phénomènes : fibrinolyse et coagulation intravasculaire (32), certains auteurs suggérant une coagulation intravasculaire initiale (due à la libération de procoagulant à partir des promyélocytes) suivie d'une fibrinolyse secondaire (53).

Il résulte de ce qui précède que les indications thérapeutiques et notamment celles de l'héparine sont bien difficiles à poser.

D'un point de vue pratique, il convient de pratiquer, dès le départ, puis de manière répétée au cours de la chimiothérapie (et ce d'autant qu'il existe un syndrome hémorragique clinique) des bilans d'hémostase comportant notamment :

- Numération des plaquettes
- Dosage du fibrinogène
- Recherche d'une activité fibrinolytique (temps de lyse des euglobulines)
- Dosage des produits de dégradation de la Fibrine (méthode de Merskey)
- Recherche de complexes solubles (test à l'éthanol)
- Dosage des facteurs plasmatiques de la coagulation

L'héparine (1 à 2 mg/kg) associée à des transfusions de plaquettes et sous surveillance stricte peut être faite par exemple si (49) :

Fibrinogène	- de 1 g/l
P.D.F.	+ + +
Complexes solubles	présents

Nous verrons plus loin que ce schéma thérapeutique peut être actuellement remis en cause.

-:-:-:-

(6) - AUTRES EXAMENS

Ils font partie du bilan mais ne sont pas nécessaires au diagnostic :

- Fond d'oeil
- Vitesse de sédimentation
- Ionogramme sanguin et urinaire - Urée sanguine et urinaire
- Bilan hépatique
- Uricémie - Le traitement habituel visant à éviter les accidents rénaux (diurèse abondante et alcaline - Inhibiteurs de la xanthine oxydase) sera mis en route en même temps que la chimiothérapie. Mais dans cette forme de leucémie, on ne peut, étant donné l'urgence du traitement, se donner un temps de latence pour faire baisser l'uricémie si elle est élevée. Le risque d'hémorragie cérébroméningée l'emporte sur le risque rénal (d'autant que l'uricémie est rarement élevée dans cette forme de leucémie).

- Electrocardiogramme - particulièrement important à cause de l'emploi de la rubidomycine dont la toxicité cardiaque est connue.

- Prélèvements bactériologiques

D'autres examens ont été proposés notamment vitaminémie B. 12 et capacité de la transcobalamine TC. 1 (51). Les auteurs qui proposent cet examen ont trouvé au cours des leucémies à promyélocytes, malgré la neutropénie fréquente, des taux très élevés de vitamine B. 12 sérique et une forte augmentation de la capacité de la TC.1, alors que les taux sont normaux dans les leucémies lymphoblastiques et modérément élevés dans les

leucémies myéloblastiques. Ils en concluent qu'un taux élevé de vitamine B.12 devant une neutropénie est un bon signe de leucémie aigue à promyélocytes. Le problème diagnostic se pose néanmoins rarement dans ces termes là.

-:-:-:-

(7) - AUTOPSIES - CONSTATATIONS HISTOLOGIQUES

Quelques travaux sur la leucémie aigue à promyélocytes comportent une étude anatomo-pathologique (6, 10, 29, 40).

Microscopiquement leurs auteurs ne notent aucune différence avec les autres leucémies aigues en dehors de l'importance des phénomènes hémorragiques.

Histologiquement, entre les lésions non spécifiques des divers organes (congestion, nécroses, foyers hémorragiques, foyers infectieux bactériens ou mycosiques), sont surtout décrits :

- la découverte de nombreux caillots de fibrine, traduction histologique de la coagulation intravasculaire.

L'infiltration leucosique de la moelle osseuse et des viscères

. La moelle est d'aspect le plus souvent caractéristique. Il existe une infiltration massive et uniforme par de grandes cellules (15 à 20 microns), rondes ou ovales, aux contours nets avec un noyau excentré à chromatine très dense, un cytoplasme couleur rouille, granuleux. Ces cellules se distinguent aisément des plasmocytes auxquels elles semblent ressembler au premier abord. Il n'existe pas d'invasion de l'os.

. L'infiltration des viscères est inconstante, différente de celle de la moelle par son polymorphisme : association de promyélocytes

leucémiques, d'hmoblastes indifférenciés et parfois de cellules plus matures.

Les organes les plus souvent atteints sont :

- Le foie (zone périportale surtout, périsinusale moins souvent) ;
- La rate (essentiellement au niveau de la pulpe rouge).

Viennent ensuite :

- Le poumon (parois alvéolaires) ;
- Les ganglions (aspect "sarcomatoleucosique" avec ou sans envahissement de la capsule) ;
- Le rein ;
- Le tissu périnal.

Enfin, très inconstamment, on peut retrouver une infiltration leucosique dans tous les organes (tube digestif, gonades, encéphale). Les quelques cas de notre série qui ont fait l'objet d'une vérification anatomique ont montré des lésions comparables à celles qui viennent d'être décrites.

-:-:-:-

THERAPEUTIQUE - EVOLUTION - PRONOSTIC

RESULTAT DU TRAITEMENT PAR LA RUBIDOMYCINE

Dès sa distinction en tant qu'entité particulière, la leucémie aigue à promyélocytes a été considérée comme la plus grave des leucémies du fait de la sévérité des hémorragies dues à la fibrinopénie, de l'évolution fulminante et de la difficulté d'obtenir une rémission complète.

C'est un fait qu'avant 1967, l'utilisation de diverses combinaisons chimiothérapiques (à base de prednisone - 6 mercaptopurine - méthotrexate - méthyl GAG) ne permettait que de très rares rémissions complètes.

A partir de 1967, l'emploi de la Rubidomycine a permis d'obtenir près de 50 % de rémissions complètes, rémissions dont la médiane de durée est supérieure à celle des autres leucémies granuleuses.

Cet agent chimiothérapique a donc complètement bouleversé le pronostic de la leucémie aigue à promyélocytes.

Dans cette seconde partie, nous étudierons le traitement d'attaque actuel par la Rubidomycine, ses résultats et les facteurs qui conditionnent la survenue d'une rémission complète, le traitement d'entretien et la durée de la rémission complète. Au total donc, nous tenterons de dégager une idée du pronostic actuel de la maladie.

Pour ce faire, nous nous baserons sur l'étude d'une série de 80 malades (73 issus du Service de Monsieur le Professeur J. BERNARD et 7 issus du Service de Monsieur le Professeur DREYFUS) ayant eu une leucémie aigue à promyélocytes entre 1963 et 1971.

Ces 80 malades se répartissent en :

. 36 malades vus avant 1967 et traités par diverses combinaisons chimiothérapiques :

- Prednisone + 6 mercaptopurine (28 cas)
- Prednisone + 6 mercaptopurine + Méthotrexate (5 cas)
- 6 mercaptopurine + méthyl glyoxal guanylhydrazone (3 cas)

. 44 malades vus après 1967 et traités par la Rubidomycine selon le protocole :

- 1 injection de 2 mg/kg (ou 60 mg/m2) par jour pendant 4 jours
- Repos de 3 jours
- Contrôle de la moelle et nouvelle injection si besoin.

-:-:-:-

(1) - TRAITEMENT D'ATTAQUE - OBTENTION DE LA REMISSION COMPLETE

a) - Résultats globaux

	Nombre de malades	Nombre de R.C.	% de R. C.
AVANT RUBIDOMYCINE	36	4	11 %
APRES RUBIDOMYCINE	44	19	43 %

On observe donc un accroissement important du pourcentage de rémissions complètes avec la Rubidomycine (11 à 43 %).

Cet accroissement est encore plus significatif si l'on ne tient compte que des malades effectivement traités, c'est-à-dire en éliminant ceux qui sont décédés avant tout traitement ou dans les premiers jours du traitement, ce qui revient à éliminer ceux dont la mort est survenue dans les 5 jours qui suivent le diagnostic.

	AVANT RBD	APRES RBD
Mort dans les 5 j suivant le diagnostic	6	11 (dont 6 avant tout traitement)
Rémission complète	4	19
Mort en aplasie sans blastes	4	9
Mort avec persistance de la blastose	25	5
Total	36	44
Malades effectivement traités	30	33
% de rémission complète	4/30 (13 %)	19/33 (57 %)

Avant 1967, il y avait seulement 4 rémissions sur 30 malades effectivement traités (13 %).

Après 1967, il y en a eu 19 sur 33 malades effectivement traités (soit 57 %).

Voyons quelles sont également les différences quant aux causes d'échecs :

La mort précoce (toujours par accident hémorragique) avant tout traitement ou avant que le traitement n'ait pu entrainer l'aplasie thérapeutique, reste un facteur inchangé et justifie l'emploi du traitement en urgence.

Par contre, si le risque hémorragique restait important au-delà du 5ème jour avant 1967 (et est responsable de la mort de 23 des 25 malades à blastose persistante), il est devenu négligeable au-delà du 5ème jour avec la Rubidomycine.

Inversement, un nombre plus important de malades décédent d'accidents septicémiques en phase d'aplasie thérapeutique depuis l'emploi de la Rubidomycine (voir tableau ci-dessous).

Jours	décès par hémorragie	décès par septicémie	rémission complète
0 à 5	11	0	0
5 à 10	1	3	0
10 à 20	1	6	2
20 à 30	0	3	12
30 à 40	0	0	5

- Evolution selon le temps des 44 malades observés après 1967

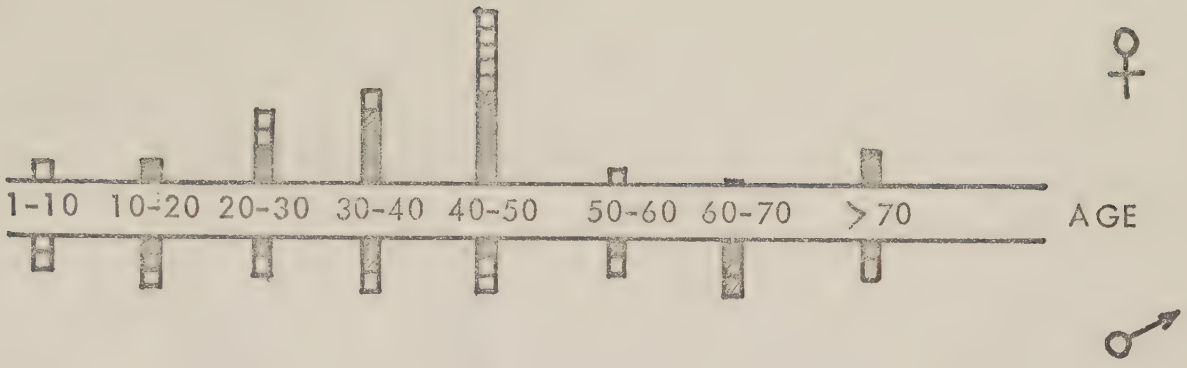
On peut, d'après ce tableau, observer grossièrement 3 périodes.

5 premiers jours	:	Risque hémorragique
5ème au 20ème jour	:	Risque septicémique
à partir du 20ème jour	:	Période de survenue des rémissions complètes

b) - RESULTATS ANALYTIQUES

Nous étudierons maintenant les facteurs qui peuvent avoir influencé l'évolution de la maladie chez les 44 malades vus à partir de 1967

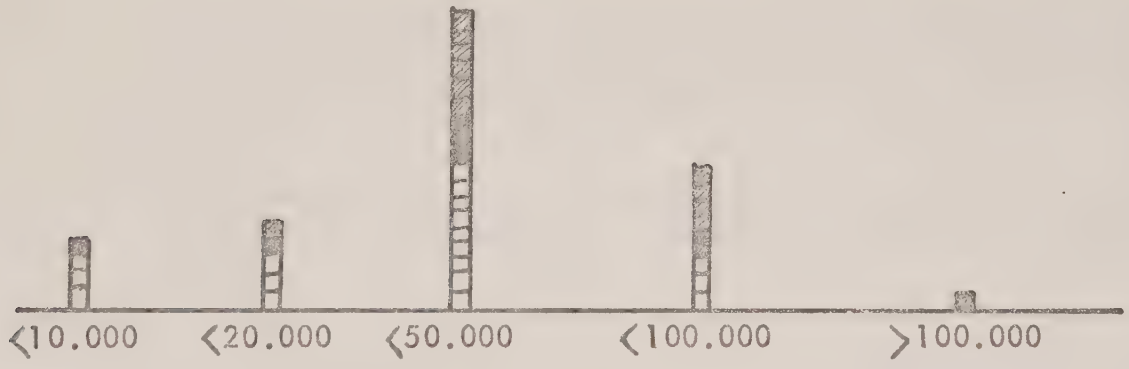
- Age et sexe



□ = rémission complète ▨ = décés par septicémie ■ = décès par hémorragies

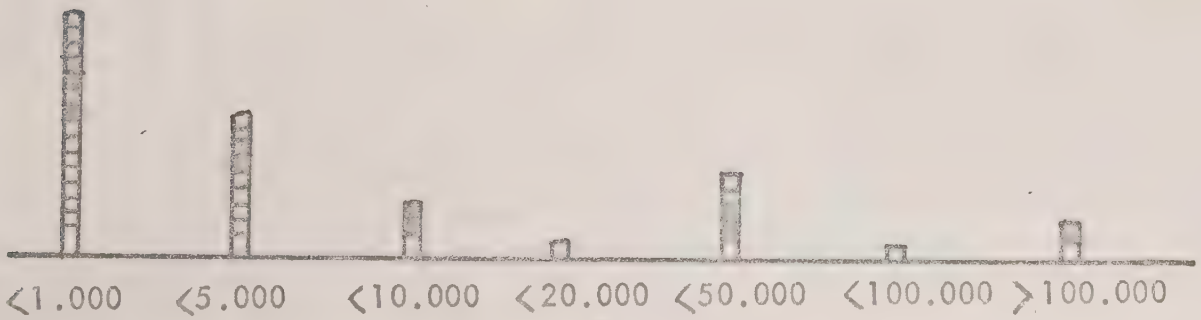
Il apparait que les femmes présentent plus fréquemment des hémorragies et les hommes plus fréquemment des septicémies. Les rémissions complètes sont possibles dans les deux sexes à tous âges.

- Chiffre initial de plaquettes



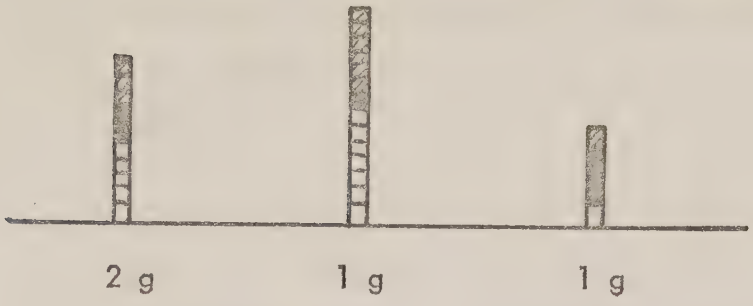
Ce chiffre n'apparait avoir aucune influence significative sur le pronostic.

- Chiffre inital de leucocytes



A l'inverse du précédent, ce chiffre est important, le risque hémorragique semblant nettement moins fréquent ches les paients ayant un taux de leucocytes bas.

- Chiffre initial de fibrinogène



Il existe un risque hémorragique majeur chez les malades dont le taux de fibrinogène est inférieur à 1 g.

Par ailleurs il existe une relation inverse entre le taux du fibrinogène et le nombre de globules blancs.

Il semble donc que le risque hémorragique soit directement lié à la masse des primyélocytes malins, ce qui confirmerait les théories supposant une activité thromboplastique des blastes.

D'où découle l'urgence de faire diminuer le nombre de blastes par la Rubidomycine seul médicament capable de créer très rapidement une aplasie.

Le traitement doit être la saction immédiate du diagnostic, les mesures habituelles (hyperdiurèse, allopurinol) ne sont pas de mise, le risque hémorragique étant nettement supérieur au risque de néphropathie uratique.

- Doses de Rubidomycine

Les doses nécessaires à l'obtention d'une rémission complète sont variables, la médiane est d'environ 10 mg/kg avec un rapport dose/jour optimum qui semble être de 1,5. on peut donc proposer le schéma de traitement qui a été celui de nos 44 malades.

- 4 injections de 2 mg/kg
- Période de repos de 3 jours.
- Nouvelles injections si nécessaires en fonction de la moelle -

A ce propos, il faut signaler 2 écueils fréquents :

. La moelle des leucémies aigues à promyèlocytes coagule fréquemment dans la seringue. Ce phénomène peut faire croire à une aplasie qui n'existe pas et entrainer un traitement insuffisant.

. Inversement, certains promyélocytes inoffensifs et non fonctionnels peuvent persister un certain temps ; leur relativement haute proportion dans une moelle pauvre peut entrainer un traitement intempestif responsable d'une aplasie irréversible.

Les deux premières injections ne donnent pas de protection contre le risque hémorragique.

La possibilité que la lyse cellulaire, lors des premières injections, entraine une libération de thromboplastine, donc une exaltation d'un processus de coagulation intravasculaire, peut être avancée. Chez deux des malades des complexes solubles qui n'avaient pas été retrouvés auparavant, sont apparus apparus après la première injection de Rubidomycine. Peut donc se pose l'emploi à titre systèmatique de l'héparine (sous couverture de transfusion de plaquettes) en association avec la Rubidomycine et c'est ce qui commence à être tenté actuellement.

Dans notre série de malades, l'héparine n'a pas été faite à titre systè-

matique. Elle a été prescrite le plus souvent suivant les critères que nous avons définis plus haut (Fibrinogène - d'1 g ; PDF élevés, présence de complexes solubles) avec les résultats suivants :

- Traitement par l'héparine

Un syndrome de coagulation intravasculaire biologiquement évident a été retrouvé chez 18 malades (il existait peut-être chez d'autres où les examens n'ont pu être faits).

9 malades ont été traités par l'héparine - 4 sont morts d'hémorragie en dépit d'une correction de la fibrinopénie et de la disparition des PDF et des complexes solubles, ce qui permet de supposer une insuffisance de correction de la thrombopénie par transfusion de plaquettes.

Inversement, 5 patients qui n'avaient pas reçu d'héparine ont eu une rémission complète avec un taux de fibrinogène redevenant normal en dépit d'une persistance des PDF et des complexes solubles.

a) - Conclusions pratiques sur le traitement d'attaque actuel

. Le risque initial est un risque hémorragique. Il est d'autant plus élevé qu'il s'agit d'une femme, que le chiffre initial de leucocytes est élevé, que le taux de fibrinogène est bas. De toute façon il est important devant toute leucémie aigue à promyélocytes.

. Le seul moyen de supprimer ce risque est de faire diminuer le plus rapidement possible le pool des promyélocytes malins par le médicament spécifique que nous avons actuellement : la Rubidomycine.

. Le traitement doit donc être institué en urgence, il est la sanction IMMEDIATE du diagnostic. Les mesures habituelles (Hyperdiurése, allopurinol) ne doivent en aucun cas retarder le traitement car le risque de néphropathie uratique (rare au demeurant dans les leucémies à promyélocytes) est incomparablement moins grand que le risque hémorragique.

. Tout signe biologique de coagulation intravasculaire doit entrainer un traitement héparinique.

. Qui plus est, on peut considérer que le risque de coagulation intravasculaire consécutif à la libération d'un facteur thromboplastique lors de la lyse des blastes est un argument en faveur de l'utilisation systématique de l'héparine lors des premières injections de Rubidomycine.

. Le traitement héparinique doit être accompagné de transfusions de plaquettes en quantité suffisante.

. Une fois passés les 5 premiers jours, le risque hémorragique cède le pas au risque infectieux entrainé par l'aplasie thérapeutique.
Toutes les mesures doivent être prises pour diminuer au maximum ce risque (chambre stérile, prélèvements bactériens multiples, antibiothérapie adaptée, etc...).

En procédant ainsi, il est possible d'obtenir une rémission complète environ sur deux malades.

-:-:-:-:-:-:-

(2) - TRAITEMENT D'ENTRETIEN - DUREE DE LA REMISSION COMPLETE

a) - Résultats

Avant 1967, sur les 4 rémissions complètes laborieusement obtenues, une dura 4 mois, les 3 autres rechutèrent avant 2 mois.

Avec la Rubidomicyne, la rémission complète est obtenue plus rapidement (en 3 semaines environ après une durée d'aplasie d'environ 15 jours). Mais elle est également remarquablement longue pour une leucémie granuleuse.

Aucune des 19 rémissions complètes n'a été inférieure à 5 mois. La méthode actuarielle montre une médiane de rémission complète à 26 mois. (7 mois pour les leucémies aigues myéloblastiques).

4 malades sont en rémission depuis plus de 4 ans et mènent une vie normale.

Par contre, aucune des rechutes n'a pu être mise à nouveau en rémission.

Un traitement d'entretien a été effectué chez la majorité des malades (17 sur 19) selon les principes définis dans les autres leucémies aigues. Il comporte :

- 6 Mercaptopurine 90 mg/m2/j per os
- Méthotrexate 15 mg/m2/semaine intramusculaire
- Réinductions aux 2, 4, 7 et 11ème mois, puis tous les 6 mois, par Rubidomycine ou méthyl gag (si les doses cumulatives de Rubidomycine atteignent des doses cardiotoxiques.)

Le fait que l'ensemble des malades ait reçu ce traitement, ne permet pas de conclure sur son importance dans la durée de la rémission.

b) - Conclusions pratiques

. En se fondant sur les résultats obtenus dans les autres leucémies aigues, on peut préconiser un traitement d'entretien et des réinductions.

. Quoiqu'il en soit, la rémission obtenue avec la Rubidomycine est de longue durée pour une leucémie granuleuse (médiane = 26 mois) et de très longues rémissions sont même possibles sans qu'on ait encore le recul suffisant pour parler de guérison.

-:-:-:-:-:-

PROBLEMES POSES PAR LA SURVENUE D'UNE ANURIE

La survenue d'une anurie chez 4 malades de notre série de 39 cas (soit la proportion non négligeable de 10 %) nous a incité à reprendre en détail ces observations afin d'essayer de dégager les circonstances étiologiques de la survenue de ces insuffisances rénales aigues.

1 - OBSERVATIONS

a) - 1ère observation

Madame R.... Marguerite, 46 ans, entre dans le service le 15 Avril 1969 adressée, par son médecin traitant.

Elle n'a aucun antécédent familial ni personnel notable, en particulier aucun antécédent rénal.

Depuis un mois environ, elle présente une tendance hémorragique prononcée (ménorragies, ecchymoses multiples). La survenue d'une angine ulcéro-nécrotique amène son médecin à pratiquer une numération sanguine qui révèle une grande pancytopénie. La malade est alors adressée dans le service. La malade est alors adressée dans le service.

A l'arrivée, il n'y a pas de syndrome tumoral, le syndrome hémorragique est modéré, la biologie concluant à une légère fibrinolyse (Fibrine 2g)

La numération montre :

- Hémoglobine	3,5 g
- Globules blancs	400
- Plaquettes	20.000

La moelle de richesse normale comporte une infiltration à 80 % par des blastes très granuleux. Il s'agit d'une leucémie aigue à promyélocytes.

Le ionogramme sanguin est normal, l'urée à 0.40 g et l'uricémie à 31 mg.
Le traitement par Rubidomycine est commencé le 19 Avril.
L'aplasie est obtenue sans problème hémorragique le 29 Avril après 5 injections.

Immédiatement débute une diarrhée infectieuse à colibacille (coproculture positive) bientôt suivie d'une septicémie, deux hémocultures.

Le 1er Mai et le 3 Mai mettant en évidence un colibacille 128 B2.

Le traitement comporte : rééquilibration hydroélectrolytique et traitement antibiotique : Keflin 10 g - Gentalline 3 ampoules, la malade n'ayant reçu jusque là, outre sa Rubidomycine, qu'une couverture d'ampicilline et des transfusions de sang frais toutes bien supportées.

Le 6 Mai, on découvre une ANURIE (évoluant peut-être depuis la veille).

Il n'y a pas eu de transfusion récente, l'uricémie vérifiée le 2 Mai est basse (18 mg), les doses cumulatives d'antibiotiques néphrotoxiques ne sont pas excessives, le réhydratation hydroélectrolytique a été correcte (d'après les ionogrammes et les taux de protides) au cours de la diarrhée.

L'hypothèse la plus probable est donc celle d'un "rein de choc" au cours d'une septicémie à Gram ⊖

La malade est transférée en réanimation (Service du Professeur Hamburger) où les nephrologues confirment le diagnostic de "rein de choc".

Sous dialyse la réparation est très lente du fait de multiples problèmes infectieux : 1ère septicémie à Gram Θ ; 2ème septicémie à Candida Albicans ; 3ème septicémie à Streptocoque.

Néanmoins, la malade se sort de tous ces problèmes et qui plus est, est en rémission complète.

Le traitement d'entretien a permis le long maintien de cette rémission complète puisqu'elle durait toujours en Juin 1973 (47ème mois) date de la dernière consultation.

En résumé : Anurie par "rein de choc" au cours d'une septicémie à Gram Θ survenant en phase d'aplasie thérapeutique.

b) - 2ème observation

Monsieur J... Hubert, 42 ans, entre dans le service le 10 Décembre 1970 adressé par le Centre hospitalier de Moulins.

On ne note aucun antécédent notable ni familial ni personnel, en particulier aucun antécédent rénal.

La maladie a débuté en Octobre par des problèmes infectieux : "épisode grippal" traité par Optalidon et phénylbutazone, puis abcès rectal - Début Novembre une asthénie persistante fait pratiquer une numération qui revèle une pancytopénie et entraine l'hospitalisation au C.H. de Moulins.

Au vu de la moelle, le diagnostic est hésitant entre agranulocytose toxique (d'autant qu'il y a eu prise d'un médicament myélotoxique) et leucémie aigue à promyélocytes.

Le traitement comporte : transfusions - antibiotiques (lesquels ?) et corticoides.

Une nouvelle moelle étant plus en faveur d'une leucémie aigue, le malade est adressé dans le service.

A l'arrivée, il n'y a pas de syndrome tumoral, pas de syndrome hémorragique (ni fibrinolyse, ni coagulation intravasculaire au bilan d'hémostase).

La numération montre :

- Hémoglobine	12 g (après transfusion)
- Globules blancs	600 (dont 11 ù de blastes
- Plaquettes	20.000

La moelle est de richesse normale infiltrée à 96 % par des blastes ayant l'aspect typique de promyélocytes malins - Il s'agit bien d'une leucémie aigue à promyélocytes.

L'ionogramme sanguin est normal, l'urée à 0.50 g et l'uricémie à 51 mg.

Avec les précautions habituelles (diurèse abondante et Allopurinol) étant donné le chiffre limite d'uricémie, le traitement par Rubidomycine est entrepris le 14 Décembre.

L'aplasie est difficilement obtenue après 6 injections - Une légère augmentation des PDF et la présence de complexes solubles n'a pas nécessité l'emploi d'héparine, la fibrine restant à des taux corrects et aucune hémorragie ne s'extériorisant.

En même temps que l'aplasie s'installe un état septicémique probablement à colibacille car il existe une diarrhée infectieuse à colibacille, mais aucune hémoculture ne poussera.

Cette septicémie est dans un premier temps jugulée par les antibiotiques (Keflin 8 g, Gentalline 200 mg) et les transfusions de globules blancs.

Mais le 28 Décembre, la fièvre se rallume et il se produit un collapsus de courte durée.

Le 29, le malade est en anurie et décède le 30 probablement par fibrillation ventriculaire (Potassium à 7,8 mEq).

Il n'y a pas de vérification anatomique.

A l'origine de cette anurie un choc Gram ⊖ est le plus probable (collapsus la veille au cours d'une reprise évolutive de la septicémie à Gram ⊖) - Aucune autre étiologie ne peut d'ailleurs être retrouvée : l'uricémie un peu élevée au départ, a régulièrement baissé en cours d'évolution (31 mg au dernier dosage) - Il n'existait pas de troubles de l'hydratation - pas d'accumulation de médicaments néphrotoxiques - pas de transfusion récente. A signaler une discrète coagulation intravasculaire au cours de la chimiothérapie.

Au total : Anurie mortelle par "rein de choc" au cours d'une septicémie à Gram ⊖ survenant en phase d'aplasie thérapeutique.

c) - 3ème observation

Monsieur L.... Jules, 49 ans, entre dans le service le 29 Juillet 1971 adressé par le Centre Hospitalier du Mans.

Cet homme, dont une soeur est décédée de leucémie aigue, n'a lui même aucun antécédent, en particulier aucun antécédent rénal.

En Mars 1971, il a une crise de goutte (il n'existe aucune notion de maladie goutteuse antérieure).

Début Juillet, la survenue d'une hémorragie au cours d'une extraction dentaire, accompagnée d'une grande asthénie fait pratiquer un bilan hématologique par le C.H. du Mans. Le diagnostic de leucémie aigue est posé et le malade adressé dans le service.

A l'arrivée, il n'y a pas de syndrome tumoral, pas de syndrome hémorragique.

La numération montre :

- Hémoglobine	9 g
- Globules blancs	1.200 sans blastes circulantes
- Plaquettes	30.000

La moelle est riche infiltrée à 61 % par des blastes granuleux - Il persiste néanmoins, ce qui n'est pas fréquent, 29 % d'érythroblastes Il s'agit d'une leucémie aigue à promyélocytes.

L'ionogramme sanguin est normal, l'urée sanguine à 0.20 g, l'uricémie à 94 mg.

En prenant des précautions renforcées pour éviter l'élévation de l'uricémie, dont le taux est déjà notable, et sous couverture d'héparine (bien qu'il n'y ait pas de signes biologiques de coagulation intravasculaires) le traitement par Rubidomycine est immédiatement commencé le 29 Juillet.

L'aplasie est obtenue le 9 Août après 7 injections.

Une diarrhée fébrile s'installe (2 coprocultures et 5 hémocultures ne permettant d'isoler aucun germe.) plus ou moins jugulée par le traitement antibiotique (Keflin, Gentalline par voie parentérale, Colimycine puis Néomycine par os).

Une oligurie s'installe progressivement et le 11 Août le malade est en anurie.

La diurèse amorce une remontée le 13 Août, mais le malade décède probablement en oedème pulmonaire (collapsus - encombrement).

Plusieurs hypothèses étiologiques peuvent être avancées devant cette anurie, aucune n'étant pleinement satisfaisante. :

- Médicaments néphrotoxiques : les doses cumulatives ne sont pas excessives et il n'existait aucun antécédent rénal.
- Choc infectieux : à aucun moment il n'a été constaté de choc et toutes les hémocultures ont été négatives.
- Hémolyse intravasculaire : certes, les transfusions ont, dans l'ensemble, été mal supportées (frissons) bien qu'à deux

reprises la recherche d'aglutinines irrégulières ait été négatives, certes, elles se sont révélées peu efficaces (c'est habituel dans les leucémies aigues à promyélocytes) mais à aucun moment n'a été constaté d'aspect laqué du sérum.

- Coagulation intravasculaire : c'est peu vraisemblable au stade d'aplasie et cependant l'on a assisté à une élévation inexpliquée des PDF.

- Pertes hydriques : il semble que 'après la clinique, les pertes hydriques par diarrhée aient été insuffisamment compensées, cependant, il n'existe pas de déshydratation majeure d'après les examens biologiques.

- Hyperuricémie : l'uricémie élevée au début (94 mg) a rapidement baissé (43 mg), au moment de l'anurie, elle était à 75 mg.

Au total : Au cours de l'aplasie thérapeutique épisode d'oligurie, confinant à l'anurie, mortel, d'étiologie indéterminée probablement multiple.

d) - 4ème observation

Monsieur P.... Germain, 50 ans, entre dans le service le 17 Mai 1973 adressé par l'hôpital de Mamers (Sarthe).

Cet homme qui n'a aucun antécédent familial, est éthylique chronique et a fait une pneumopathie aigue en 1965, mais il n'a aucun antécédent rénal.

Début Mars, il fait un "épisode grippal" (fièvre, asthénie, céphalées) qui est traité par antibiotiques - Fin Avril, le tableau récidive (fièvre, asthénie) et une numération montrant une leucopénie, le malade est hospitalisé à l'Hôpital de Mamers.

Le 11 Mai est porté le diagnostic de leucémie aigue à promyélocytes et le malade est transféré dans le service après avoir reçu 4 transfusions de sang total.

A l'arrivée, il n'existe pas de syndrome tymoral, pas de syndrome hémorragique.

La numération montre :

- Hémoglobine	:	11,1 g (après transfusion)
- Globules blancs	:	1.100 dont 3 % de blastes
- Plaquettes	:	20.000

La moelle riche est infiltrée à 75 % par des blastes, il s'agit d'une leucémie aigue à promyélocytes.

Le ionogramme est normal, l'urée à 0.35 g, la créatininémie à 8 mg et l'uricémie à 56 mg.

Le traitement par rubidomycine est immédiatement débuté - On lui associe le 2ème jour de l'héparine à cause de l'élévation des PDF et d'une chute du Fibrinogène à 0.60 g. Ce début de coagulation intravasculaire évolue favorablement.

L'aplasie est obtenur le 21 Mai après 3 injections.

Un syndrome infectieux se développe avec diarrhée.

Le 22 Mai, le malade fait un collapsus et le 23 il est en anurie -

L'échec du traitement par Lasilix entraine le passage en réanimation (Service du Professeur Hamburger).

L'état du malade est gravissime :

- Syndrome infectieux : diarrhée + foyer pulmonaire entrainant une insuffisance respiratoire aigue ;
- Syndrome hémorragique majeur en rapport avec une thrombopénie massive ;
- Anurie.

Malgré plusieurs séances de dialyse et des mesures de réanimation, le malade décède rapidement. Il n'y aura pas de vérification anatomique. Quelle est l'origine de l'anurie - Les néphrélogues incriminent le collapsus (probablement d'origine bactérienne) mais notent qu'il n'a fait qu'aggraver une insuffisance rénale à diurèse conservée, constituée à bas bruit depuis le début de l'hospitalisation (dégradation constante du rapport Urée sanguine/urée urinaire).

A l'origine de cette insuffisance rénale une néphropathie uratique est peu probable, par contre, il faut noter le syndrome de coagulation intravasculaire développé après la première injection de Rubidomycine.

Au total : Anurie par aggravation au cours d'un choc bactérien d'une insuffisance rénale probablement liée à un syndrome de coagulation intravasculaire.

2 - DISCUSSION

- La survenue d'une insuffisance rénale et en particulier, d'une anurie au cours des leucémies à promyélocytes n'a jamais été particulièrement relevée ni étudiée, du moins n'en avons-nous trouvé aucune mention dans la littérature française et anglosaxonne.

- Nos malades n'ont pas été particulièrement explorés du point de vue rénal puisque c'est à posteriori que la survenue d'insuffisance rénale

a frappé par sa relative fréquence.

Ces deux marques préliminaires expliquent que nous ne prétendions pas apporter des conclusions définitives. Nous voulons seulement essayer de définir les divers mécanismes qui peuvent être en cause, en tirer quelques conclusions pratiques et poser quelques problèmes pour des études futures.

-:-:-:-:-:-

Trois grands cadres étiologiques peuvent être définis aux insuffisances rénales aigues :

- Obstacles sur la voie excrétrice ;
- Insuffisance rénale fonctionnelle ;
- Lésions parenchymateuses.

a) - Obstacles sur les voies excrétrices

- Tumeur

On peut certes observer des infiltrations leucosiques du hile rénal (une de nos malades en avait une ulcérant les voies excrétrices) mais il n'a jamais été observé de tumeur du petit bassin comprimant les deux voies excrétrices.

- Hématome

La fréquence du syndrome hémorragique peut rendre pausible un hématome comprimant les voies excrétrices, cela n'a jamais été décrit dans les leucémies à promyélocytes.

b) - Insuffisance rénale fonctionnelle

- Désordre hydro-électrolytique

Il est remarquable que nos 4 anuries avaient une diarrhée profuse d'origine infectieuse, source de pertes hydroélectrolytiques.

Dans 3 cas, les pertes ont été bien compensées, dans un cas, elles ont été un peu insuffisantes et ont certainement joué un

rôle dans l'anurie (observation n°3). Un autre malade de notre série a présenté une insuffisance rénale fonctionnelle par réhydratation insuffisante au cours d'une diarrhée.

Il importe donc de bien suivre et de bien compenser les désordres hydroélectrolytiques que peuvent présenter les malades à la phase d'aplasie où les pertes sont augmentées (diarrhée, fièvre, hémorragies...) et les apports difficiles (anorexie, vomissements).

- Etat de choc

Dans deux observations (n°1 et 2), l'anurie est sans conteste due à un "rein de choc" au cours d'une septicémie à Gram ⊖, dans une autre (n°4), un choc Gram ⊖ a irréversiblement aggravé une insuffisance rénale antérieure. Un autre de nos malades a présenté une insuffisance rénale au cours d'une septicémie à pyocyanique mortelle. Ce mécanisme semble donc important et les anuries qui lui sont dues peuvent entrer dans le cadre des complications infectieuses qui sont actuellement l'écueil majeur de la nécessaire aplasie thérapeutique.

c) - Lésions parenchymateuses

- Infiltration leucosique du rein

Le rein n'est qu'inconstamment atteint. L'infiltrat leucosique est périvasculaire. Il peut s'étendre, s'il est important, dans le tissu interstitiel. Le parenchyme, d'ordinaire respecté, peut être partiellement détruit par un infiltrat massif.

Plus souvent son atteinte se limite à de petits foyers de nécrose (10). Ces lésions minimes ne peuvent donc que rarement entrainer une insuffisance rénale.

- Néphropathie uratique

C'est un risque connu chez le leucémique où la chimiothérapie détruit de grandes quantités de cellules. On pourrait envisager ce mécanisme dans les leucémies à promyélocytes où l'urgence du traitement oblige à négliger les précautions habituelles. En fait, et à cause de la leucopénie, l'uricémie est rarement élevée. Aucune de nos anuries n'était d'origine uratique.

Une seule de nos malades avait une uricémie très élevée (300 mg), elle ne s'est accompagnée d'aucun problème rénal.

- Toxicité médicamenteuse

Les infections nécessitent souvent l'emploi d'antibiotiques néphrotoxiques. En fait, les règles d'emploi de ces médicaments sont actuellement bien connues et des accidents rénaux ne devraient pas se produire. Aucun de nos malades n'avait reçu de doses excessives.

- Hémolyse post transfusionnelle

Les précautions d'usage et la recherche répétée d'agglutinines irrégulières chez ces polytransfusés permettent en général d'éviter ces accidents. Si l'un de nos malades (observation n°3) supportait mal ses transfusions, aucun signe d'hamolyse n'a pu être mise en évidence chez lui et plusieurs recherches d'agglutinines irrégulières ont été négatives.

- Coagulation intravasculaire disséminée

La survenue d'insuffisances rénales aigues au cours des syndromes de coagulation intravasculaire (qu'ils entrent dans le cadre d'un syndrome de Moschcowitz ou soient d'étiologie diverse) commence à être connue sinon encore bien expliquée.

Dans une de nos observations (n°4), il semble bien que ce mécanisme soit en cause, l'anurie résultant de l'aggravation (au cours d'un choc bactérien) d'une insuffisance rénale développée parallèlement à une coagulation intravasculaire suivant la première injection de Rubido-

mycine.

Une autre de nos malades a présenté une insuffisance rénale progressive au cours d'un sydrome de coagulation vasculaire mortel (hémorragie méningée).

Enfin, un dernier malade qui avait un syndrome de coagulation intravasculaire uniquement biologique (non traité par l'héparine), a eu une discrète insuffisance rénale (urée : 0.60 g : créatinine : 16 mg; excrétion urinaire normale ; protéinurie discrète intermittente ; HLM normales) qui a persisté durant la période d'aplasie et a disparu avec la rémission complète.

De ces observations parcellaires, nous pouvons tirer quelques premières conclusions :

1 - Il est possible que se développe une insuffisance rénale au cours d'un syndrome de coagulation intravasculaire fut-il uniquement biologique et peu important.

2 - Une étude complète des fonctions biologiques rénales et une étude histologique (uniquement en cas de décès, les troubles de l'hémostase contre indiquant toute ponction-biopsie) chez les malades présentant ce phénomène, permettrait de le préciser et peut-être de l'expliquer.

3 - D'un point de vue pratique, il convient de surveiller attentivement les fonctions rénales des sujets ayant une coagulation intravasculaire, d'autant que le début de l'insuffisance rénale semble insidieux (en particulier diurèse conservée).

4 - L'éventualité de la survenue d'un insuffisance rénale, parfois mortelle est un argument pour le traitement héparinique de toutes les coagulations intravasculaires (même modérées) et peut poser le problème de l'emploi prophylactique de l'héparine au cours des premières injections de rubidomycine.

-:-:-:-:-

Il semble donc qu'à l'origine des problèmes rénaux présentés par les leucémies aigues à promyélocytes, deux mécanismes soient essentiels :

1 - Déshydrctation extra cellulaire et choc Gram Θ au cours des épisodes infectieux de la phase d'aplasie thérapeutique,soit qu'ils entrainent une anurie, soit qu'ils aggravent une insuffisance rénale antérieure.
Ces problèmes rénaux ne sont donc qu'un des aspects des complications infectieuses responsables actuelles de nombreuses évolutions fatales.

2 - Coagulation intravasculaire disséminée - La survenue d'une insuffisance rénale mortelle parallèlement au développement d'un syndrome de coagulation intravasculaire parfois uniquement biologique serait un argument de plus pour l'élargissement des indications de l'héparine jusque, et y compris à titre préventif, au début du traitement d'attaque.

CONCLUSIONS

Leucémie aigue relativement peu fréquente, nettement caractérisée par l'absence de syndrome tumoral, l'intensité du syndrome hémorragique, la prolifération de promyélocytes malins, la leucémie aigue à promyélocytes a suscité l'intérêt des hématologistes du fait de la fréquence d'une fibrinopénie dont le mécanisme physiopathologique n'apparait pas à l'évidence.

Longtemps, et à juste titre considérée comme la plus grave des leucémies à cause de son évolution fulminante et de la difficulté d'obtenir des rémissions, elle a vu son pronostic bouleversé par l'emploi de la Rubidomycine qui permet dans 50 % des cas d'obtenir des rémissions complètes de longue durée et de bonne qualité.

L'intérêt, pour cette leucémie singulière, s'en est trouvé renouvelé d'autant que ce traitement efficace pose lui-même de nouveaux problèmes.

Problèmes infectieux d'abord - la nécessaire aplasie thérapeutique entraine un nombre assez important d'états septicémiques (parfois compliqués d'anurie par déshydratation au choc Gram ⊖) responsable de la mort d'un certain nombre de patients qui ont échappé aux complications hémorragiques.

Problèmes d'hémostase ensuite - Certes, depuis la Rubidomycine, les leucémies promyélocytaires ne meurent plus d'hémorragies au delà du 5ème jour. Mais elles meurent encore d'hémorragies précoces d'où la nécessité d'une chimiothérapie urgente et d'un large emploi de l'héparine associée aux transfusions de plaquettes au moindre stigmate de coagulation intravasculaire. Elles meurent également

d'hémorragie et peut-être d'insuffisance rénale au cours des coagulations intravasculaires qui suivent la lyse cellulaire entrainée par les premières injections de Rubidomycine, ce qui semblerait justifier l'association systématique d'héparine aux premières injections chimiothérapiques.

o

o o

B I B L I O G R A P H I E

1 - Giraud (G), Cazal (P) et al. - Syndrome hémorragique mortel par fibrinolyse au cours d'une leucose - Sang, 25, 628,1954

2 - Cooperberg (A.A.) et nieman (G.M.) - Fibrinogenopenia and Fibrinolysis in acute myelogenous leukemia - Ann.Int.Med. 42, 707, 1955.

3 - Rosenthal (R.L.) ; See (S.L.) et Rosenthal (N) - Hypofibrinogenemia as a factor in hemorrhage in acute leukemia - Clin. Res. Proc, 3, 101, 1955.

4 - Hillestad (L.K.) - Acute promyelocytic leukemia - Acta médica Scand. 159, 189, 1957.

5 - Caen (J), Mathé (G) et al. - Etude de la fibrinolyse au cours des hémopathies malignes - Trans. 6ème Cong. Europ. Soc. Haemat. S. Karger Bull. 202, 1967.

6 - Bernard (J), Mathé -G) et al. - La leucose aigue à promyélocytes - Schweiz. Med. Woch. 89, 604, 1959.

7 - Rosenthal (R.L.) - Acute promyelocytic leukemia associated with hypofibrinogenemia - Blood 21, 495, 1963.

8 - Ghitis (J) - Acute promyelocytic leukemia - Blood, 21, 237, 1963.

9 - Didisheim (P) , Trombold (J) et al. - Fibrinogen and Factor V deficiencies in acute promyelocytic leukemia - Feder.Proc.22, 328; 1963.

10 - Bernard (J), Lasneret (J) et al. - Acytological and histological Study of acute promyelocytic leukemia - J.of.Clin.Pathology 16, 319, 1963.

11 - Woodliff (H.J.) et Kakulas (B) - Acute promyelocytic leukemia - Med. Journ. of Australia 2, 62, 1964.

12 - Didisheim (P), Trombold (J) et al. - Acute promyelocytic leukemia - with fibrinogen and factor V deficiencies - blood 23, 719, 1964.

13 - Bernard (J) et Boiron (M) - Les leucémies à promyélocytes - Nou. Rev. franç. d'Hémat. 4, 11, 1964.

14 - Ulutin (D.N.), Ozcan (E) et al. - Acute promyelocytic leukemia - New Istanbul Contr. Clin.Sci. 8, 65, 1965.

15 - Pittman (G) et Senhauser (D.A.) - Acute promyelocytic leukemia : a clinicopathologic study of three cases - Labor. Inv. 14,590, 1965.

16 - Parker (G) et lowney (J) - Acute promyelocytic leukemia - Missouri Medicine 62; 274, 1965.

17 - Streiff (F), Peters (A) et al. - Syndrome de défibrination au cours d'une leucose à promyelocytes : problèmes physiopathologiques - Nouv. Rev. Fr. Hémat. 6, 712, 1966.

18 - Ryder (R.J.W.) - Promyelocytic leukemia and hypofibrinogenoemia - Acta haemat. 35, 181, 1966.

19 - Pittman (G), Senhauser (D.A.) et al. - Acute promyelocytic leukemia Amer. Journ. of Clin. Path. 46, 214, 1966.

20 - Pileri (A), Pegodaro (L) et al. - Cytogenetical and proliferative characteristics of acute promyelocytic leukemia - Europ. Jour. 2, 189, 1966.

21 - Fullerton (J), Barkhan - Acute promyelocytic leukaemia - Postgraduate Med. J. 42, 788, 1966.

22 - Bernard (J), Boiron (M) et al. - Leucémie aigue à promyelocytes survenue dix sept ans après une artériographie authorotrast - La Presse Méd. 74, 487, 1966.

23 - Benzeev (D), Schwartz (S) et al. - Promyelocytic - myelocytic leukemia as a terminal manifestation of chronic granulocytic leudemia - Blood 27, 863, 1966.

24 - Klener (P) - Considérations pathogéniques sur la fibrionogénopénie de la leucose à promyélocytes - Mémoire pour le poste d'Assitant étranger 1967.

25 - Edson (J.R.), Krivit (W) et al. - Intravascular coagulation in acute stem cell leukémia successfully treated with heparin - J. of Ped 71, 342, 1967.

26 - Quigley (H.J.) - Peripheral leucocyte thromboplastin in promyelocytic leukemia - Fed. Proc. 26, 648, 1967.

27 - Straub (P.W.), Frick (P.G.) - The coagulation di sorder in promyelocytic leukemia - Helvet. Med. Acta 34, 44, 1967.

28 - Cooperberg (A.A.) - Acute promyelocytic leukemia - Canad. Med. Ass. Journ. 97,57, 1967.

29 - Boisseau (M), Joigny (C) et al. - Documents cliniques, biologiques et nécropsiques apportés par l'étude d'un syndrome de défibrination révélateur d'une leucose aigue à promyélocytes - Nouv. Rev. Hémat. 8, 137, 1968.

30 - Sultan (Y), Larrieu (H.J.) et al. - Syndrome fibrinopénique au cours des leucémies aigues à promyélocytes - Coag. 1, 11, 1968 et Nouv. Rev. Fr. Hémat. 8, 119, 1968.

31 - Laws (W), Bohannon (R.A.) et al. - Acute promyelocytic leukemia with hypofibrinogenemia - Calif. Med. 109, 219, 1968.

32 - Rand (J.J.), Moloney (W.C.) et al. - Coagulation defects in acute promyelocytic leukemia - Arch. Int. 123, 39, 1969.

33 - Piguet (H), Greze (A) et al. - Hypofibrinopénie par coagulation intravasculaire disséminée au cours d'une leucémie aigue à promyelocytes. Coagulation 2, 71, 1969.

34 - Ogawa (T) - An electron microscopic study of acute promyelocyti c leukemic cells - Keic. J. Med. 18, 163, 1969.

35 - Matsuoka (M), Hattori (A) et al. - The ultrastructure of the cryofibrinogen in acute promyelocytic leukemia displaying the defibrination sydrom and fibrillar inclusions in promyelocytes - Acta Med. et Biol. 17, 49, 1969.

36 - Garwicz (S), Wyszkowski (J) et al. - Tumor like lesions of the skull in the course of acute promyelocytic leukemia in children - Ped. Polska 44, 1111, 1969.

37 - Bernard (J), Paul (R) et al - Acute promyelocytic leukemia in Rubidomycin, Berlin Springer Verlag, 113, 1969.

38 - Fuse (Y), Sakamato (S) et al. - An electron microscopic study of the chloroma cells (promyelocytic leukemia cells) - Tumor Res. 4, 29, 1969.

39 - Dubois-Ferriere (H), Aguercif (H) et al - Anomalies de l'érythropoièse lors de l'installation de la rémission dans la leucémie promyelocytaire aigue traitée par l'arabinoside cytosine - Schweig Med. Woch. 100, 321, 1970.

40 - Bentegeat (J), Leger (H), et al. - Interprétation de documents histopathologiques confrontés à l'évolution de deux leucoses aigues à promyélocytes avec coagulopathie de consommation - Borderaux Médical 11, 2.687, 1970.

41 - Armata (J), Garwicz (S) et al. - La spécificité du tableau clinique et biologique de la leucémie promyélocytaire chez l'enfant - Pédiatrie, 25, 519, 1970.

42 - Polliack (A) - Acute promyelocytic leukemia with disseminated intravascular coagulation - Amer. Jour. Clin. Path. 56, 155, 1971.

43 - Neel-Fourcade (M) - Contribution à l'étude des leucémies aigues promyélocytaire ; limites du classement morphologique ; position pronostique actuelle - Thèse Paris VII 1971.

44 - Karaca (M), Turtaroglu et al. - Acute promyelocytic leukemia qith fibrinogen and Factor XIII déficiencies - New Istanbul Contr. To Clin.Sc. 10, 1, 1971.

45 - Armata (J), Wyskowski (J) et al. - Rubidomycine in blastic phases of acute promyelocytic and myeloblastic leukemia in children - Acta Ped.Scand. 60, 471, 1971.

46 - Albaraccin (N) et Haust (H.D.) - Intravascular coagulation in promyelocytic leukemia : a case study including ultrastructure - Amer. J. Clin. Path. 55, 677, 1971.

47 - Weil (M), Jacquillat (C) et al - Etude clinique et thérapeutique des leucémies à promyélocytes - Actualités Hématologiques 6ème série, 3, 1972.

48 - Flandrin (G), Fourcade (M) et Daniel (M.T.) - Etude cytologique des leucémies aigues promyélocytaires - Actualités Hématologiques 6ème série, 14, 1972.

49 - Larrieu (H.J.) - Les troubles de la coagulation au cours des leucémies à promyélocytes - Actualités hématologiques 6ème série, 18, 1972.

50 - Tan (H.K.), Wages (B) et al. - Ultra structural studies in acute promylocytic leukemia - Blood 39, 628, 1972.

51 - Rachmilewitz (D), Rachmilewitz (E.A.) et al. - Acute promyelocytic leukemia : a report of 5 cases with a comment on the diagnostic significance of serum vitamin B. 12 determination - Brit. J. Haemat. 22, 87, 1972.

52 - Green (D) - Acute promyelocytic leukemia in a patient with hemophilia Thromb. and Diath. Haemorr. 27, 516, 1972.

53 - Gralnick (H.R.), Bagley (J) et al. - Heparin treatment for the hemorrhagic diathesis in acute promyelocytic leukemia - Brit. J. Med. 52, 167, 1972.

54 - Gralnick (H.R.) et Abrell (E) - Studies of the procoagulant and fibrinolytic activity of promyelocytes in acute promyelocytic leukemia - Brit. J. Haemat. 24, 89, 1972.

55 - Boiron (M), Weill (M) et al - Etude clinique et thérapeutique des leucémies aigues à promyélocytes - Les Entretiens de Bichat, 53, 1972.

56 - Breton - Glorius (J), Moussay (D) - Auer Bodies in acute promyelocytic leukemia - Demonstration of their fine structure and peroxydase localization - Labor. Inv. 28, 135, 1973.

57 - Bernard (J), Weil (H) et al. - Acute promyelocytic leukemia : result of treatment by daurorubicin - Blood, 41, 489, 1973.

- Cette bibliographie est limitée aux travaux publiés en langue française et langue anglaise -

-:-:-:-:-

Vu

Le Président de Thèse
J. BERNARD

Vu

Le Doyen
E. DOURNIER

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

M. MALLET

E R R A T A

Couverture	Lire Problèmes posés par la survenue.. et non probles posés.
Page II	Lire : NEUROCHIRURGIE : R. HOUDART Professeur J. COPHIGNON Professeur Agrégé et non : L. PEPIN Professeur sans chaire
Page III	Ajouter : NEUROLOGIE : L. PEPIN Professeur sans chaire
Page VIII	Lire qui nous ont suggéré et non qui nous a suggéré
Page 2 Ligne 6	Lire syndrome tumoral et non syndrome tymoral
Page 2 Ligne 7	Lire syndrome hémorragique et non tydrome hémorragique
Page 8 Ligne 12	Lire 19 femmes et non 10 femmes
Page 15 Ligne 14	Lire terrain éthylique et non terrain éthilique
Page 21 Ligne 16	Lire blaste promyélocytaire et non blaste promyélocitaire
Page 22 Ligne 14	Lire 50.000 plaquettes/mm3 et non 50.000 plaquettes (mm3)
Page 23 Ligne 5	Lire défaut de synthèse et non défaut de zynthèse
Page 28 Ligne 4	Lire Macroscopiquement et non Microscopiquement
Page 28 Ligne 7	Lire outre les lésions et non entre les lésions
Page 29 Ligne 1	Lire hémoblastes indifférenciées et non hmoblastes indifférenciées
Page 32 2ème tableau	Morts en aplasie sans blastes avant RBD, lire 1 et non 4
Page 35 3ème graphique (chiffre initial de leucocytes)	- Colonne<20.000 : remplacer la rémission complète par un décès par hémorragie - Colonne>10.000 : ajouter un décès par septicémie
Page 36 Ligne 10	Lire masse de promyélocytes et non masse des primyélocytes
Page 36 Ligne 15	Lire doit être la sanction et non doit être la saction
Page 37 Ligne 20	Lire se poser l'emploi et non se pose l'emploi
Page 44 Ligne 13	Lire deux hémocultures, le 1er et le 3 Mai
Page 46 Ligne 13	Lire dont 11 % de blastes
Page 50 Ligne 9	Lire d'après la clinique et non après la clinique

Page 51 Ligne 8	Lire syndrome tumoral et non syndrome tymoral
Page 52 Ligne 9	Lire les néphrologues et non les néphrélogues
Page 53 Ligne 2	Lire ces deux remarques et non ces deux marques
Page 53 Ligne 19	Lire rendre plausible et non rendre pausible
Page 55 ligne 19	Lire signe d'hémolyse et non signe d'hamolyse n'a pu être mis en évidence et non n'a pu être mise
Page 56 Ligne 3	Lire syndrome et non sydrome
Page 58 Ligne 17	Lire déshydratation au choc et non déshydratation au choc
Page 61 référence 16	Missouri Médecine 62,374 et non 274

-:-:-:-:-